Erlangen 1939

1939

Kondensationsprodukte aus Alloxan und 2,3-Diaminopyridinen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

einer Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

vorgelegt von

Otto Majer

aus Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1939.

Dekan: Prof. Dr. J. Schwemmle
Referent: Dr. H. Rudy
Korreferent: Prof. Dr. R. Pummerer

Diese Arbeit erschien in vier Teilen als Sonderdruck in „Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft“ Jahrgang 71, Seite 1243–1248, Seite 1323–1332, Jahrgang 72, Seite 933–945.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet!

199. Hermann Rudy und Otto Majer: 9-Propyl-8-aza-flavin.

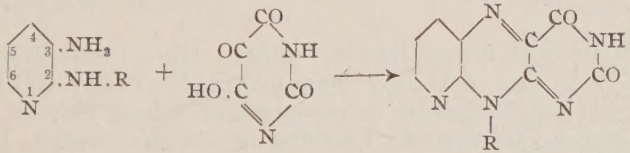
[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 2. Mai 1938.)

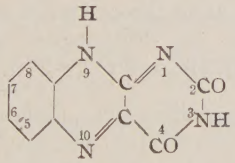
Die bemerkenswerten Eigenschaften der bis heute bekannten Flavine, wie z. B. Farbe, Fluorescenz, Redox-Verhalten u. a.[1]), legten den Gedanken nahe, auch die Darstellung von solchen Flavinen in Angriff zu nehmen, die statt des Benzolkerns einen Pyridinring enthalten. Wir wollten auf diese Weise insbesondere feststellen, ob und in welcher Weise das Ringstickstoff-Atom die allgemeinen Eigenschaften des Flavinkerns beeinflußt.

Es war anzunehmen, daß man die einfachsten Vertreter dieser Flavine nach dem üblichen von R. Kuhn und Mitarbeitern[2]) eingeführten Verfahren durch Kondensation von *N*-monosubstituierten *o*-Diamino-pyridinen mit Alloxan in saurer Lösung erhält. Wir haben zu diesem Zweck von den wichtigeren monosubstituierten *o*-Diamino-pyridinen zunächst die 2-Alkyl (bzw. -Aryl- und Oxyalkyl-)-amino-3-amino-pyridine untersucht, die durch die Untersuchungen von A. Binz und Mitarbeitern heute leicht zugänglich sind[3]).

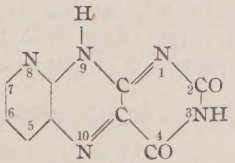
2-Methylamino-, 2-Propylamino-, 2-Anilino- und 2-Oxyäthylamino-3-amino-pyridin verhalten sich in saurer Lösung wie die entsprechenden *o*-Diamino-benzole, d. h. sie bilden mit Alloxan nach folgender Gleichung „Flavine“:



Der Stammkörper dieser neuen Verbindungen leitet sich von dem der Flavine, den man nach R. Kuhn und Mitarbeitern schlechthin als Flavin (Iso-alloxazin) (I) bezeichnet, dadurch ab, daß die CH-Gruppe in 8-Stellung durch ein N-Atom ersetzt ist; er stellt demnach ein 8-Aza-flavin (II) dar.



I. Flavin.



II. 8-Aza-flavin.

Ebenso wie das Flavin I ist auch das 8-Aza-flavin II bis heute nicht bekannt. Es sind auch keine Anzeichen dafür vorhanden, daß es mit dem entsprechenden Aza-alloxazin im Gleichgewicht steht; denn bei der Kondensation von 2.3-Diamino-pyridin mit Alloxan in salzsaurer Lösung

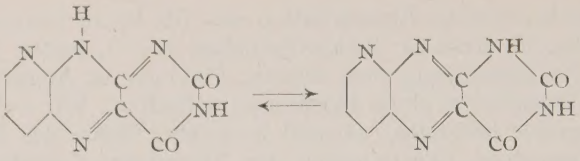
---

[1]) vergl. R. Kuhn, Angew. Chem. **49**, 6 [1936 u. andere Zusammenfassungen.

[2]) R. Kuhn u. F. Weygand, B. **67**, 1409 [1934].

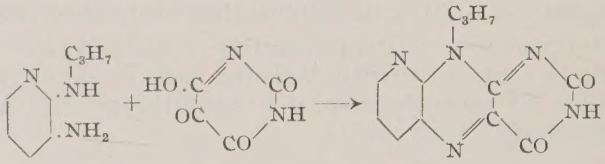
[3]) vergl. O. v. Schickh, A. Binz u. A. Schulz, B. **69**, 2593 [1936].

und unter Anwendung von Kondensationsmitteln kann kein Aza-flavi beobachtet werden. Das an sich denkbare Gleichgewicht der beiden tautomere Formen Aza-flavin ⇌ Aza-alloxazin:



ist somit ebenso wie in der Benzolreihe ganz zugunsten des Aza-alloxazi verschoben.

Wir beschreiben hier zunächst das 9-Propyl-8-aza-flavin, das a dem in Anlehnung an O. v. Schickh, A. Binz und A. Schulz (a. a. C dargestellten 2-Propylamino-3-amino-pyridin (Schmp. 58°) und Alloxa entsteht:



9-Propyl-8-aza-flavin.

Das 9-Propyl-8-aza-flavin zeigt alle typischen Flavi Eigenschaften und erinnert besonders an die 9-Alkyl-flavin Es krystallisiert (aus Essigsäure) in orangegelben, feinen, vielfach zu Büsche vereinigten Nadeln, die denen des Lactoflavins sehr ähnlich sind. Der Schme punkt ist wie beim 9-Methyl- oder 6.7.9-Trimethyl-flavin sehr hoch u nicht sehr scharf: das 9-Propyl-8-aza-flavin färbt sich ab 300° langsam dunk und schäumt bei raschem Erhitzen zwischen 345° und 350° stark auf.

Die neutrale Lösung des Aza-flavins ist gelb und fluoresciert intens grün. Gegenüber den 9-Alkyl-flavinen ist die Fluorescenz des 9-Prop 8-aza-flavins etwas nach Grün verschoben.

Die Fluorescenz ist auch hier p_H-abhängig und kommt nur dem Zwitteri zu; denn die Salze mit Mineralsäure und Lauge fluorescieren nicht. Wie folgende Tafel zeigt, liegt das Maximum der Fluorescenz zwischen p und p_H 8, also praktisch so wie beim Lactoflavin und 6.7.9-Trimethyl-flavin

Fluorescenz des 9-Propyl-8-aza-flavins in Abhängigkeit vom p_H.

p_H	1	3	5	7	9	11	1
Intensität d. Fluor. (relativ)	fast 0	maximal	maximal	maximal	fast maximal	fast 0	0

Das Absorptionsspektrum des 9-Propyl-8-aza-flavins stimmt n dem der 9-Alkyl-flavine bzw. dem des Lactoflavins sehr we gehend überein, wie aus der folgenden Kurve leicht ersichtlich ist[5]). D

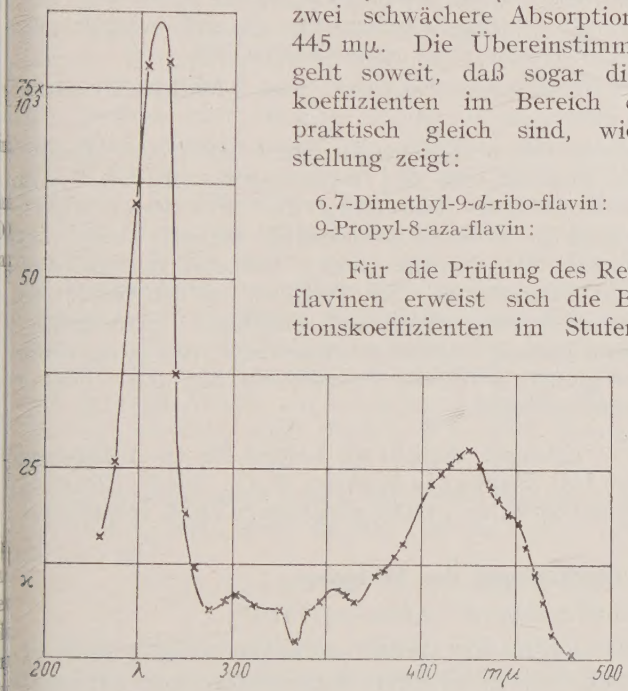
[4]) R. Kuhn u. G. Moruzzi, B. **67**, 888 [1934].

[5]) Für die Messung sind wir Hrn. Prof. R. Kuhn, Heidelberg, zu großem D verpflichtet.

wesentliche Unterschied besteht darin, daß die Absorptionsbanden des Aza-flavins durchweg um 15—20 mμ kurzwelliger liegen. Im ultravioletten Teil fällt neben einer Anzahl schwacher Banden besonders die starke Bande bei 260 mμ auf. Die Hauptabsorption im Sichtbaren liegt bei 425 mμ. Daneben erkennt man deutlich zwei schwächere Absorptionsbanden bei 405 und 445 mμ. Die Übereinstimmung mit den Flavinen geht soweit, daß sogar die molaren Extinktionskoeffizienten im Bereich der Absorptionsmaxima praktisch gleich sind, wie folgende Gegenüberstellung zeigt:

6.7-Dimethyl-9-*d*-ribo-flavin: $\varkappa_{(445)} = (30 \pm 0.5) \times 10^3$.
9-Propyl-8-aza-flavin: $\varkappa_{(425)} = (27.5 \pm 0.5) \times 10^3$.

Für die Prüfung des Reinheitsgrades von 8-Aza-flavinen erweist sich die Bestimmung des Extinktionskoeffizienten im Stufenphotometer (C. Zeiss) als sehr nützlich. Wir haben gefunden, daß 0.1 mg 9-Propyl-8-aza-flavin in 1 ccm Wasser bei 1 cm Schichtdicke im Bereich des Absorptionsmaximums (430 mμ, Filter S 43) einen Extinktionskoeffizienten $\varepsilon = 5.40$ hat. Der Wert entspricht dem bei den Flavinen der Benzolreihe ermittelten[6]) wiederum sehr weitgehend.



9-Propyl-8-aza-flavin (in verd. Essigsäure).

$$\varkappa = \frac{2.3}{c \times d} \log \frac{Io}{I}; \quad c = 0.952 \times 10^{-3}\ \text{Mol}/l; \quad d = 0.121\ \text{cm}.$$

Beim Belichten in neutraler Lösung im unfiltrierten Licht der Quarzlampe wird das 9-Propyl-8-aza-flavin zerstört. Auch am Tageslicht verschwindet die Fluorescenz allmählich.

Die chemischen Eigenschaften entsprechen denen der Flavine weitgehend. Die Alkalisalze sind leicht löslich, tiefgelb und fluorescieren nicht. Das Silbersalz ist orangerot und eignet sich ganz gut zur Abscheidung des Aza-flavins.

Konz. Salzsäure, Salpetersäure, Bromwasser, nascierendes Chlor (Salzsäure + Wasserstoffperoxyd) greifen beim Kochen kaum an, womit die Beständigkeit der Aza-flavine gegen Oxydationsmittel hinreichend zum Ausdruck kommt. Verdünnte Lauge baut das Aza-flavin indes rasch ab, wobei eine blau fluorescierende Verbindung entsteht.

Auch die reversible Reduzierbarkeit der Flavine ist bei den Aza-flavinen erhalten. Durch Natriumhydrosulfit wird das 9-Propyl-8-aza-flavin unter Entfärbung reduziert und beim Durchschütteln mit Luft sofort wieder

[6]) H. Rudy, Ber. Physik. med. Soz. Erlangen **69**, 225 [1937].

oxydiert. Das Redox-Potential ist deutlich negativ und von dem der Flavi anscheinend nicht sehr verschieden. Auf jeden Fall ist es stärker negat als das des Methylenblaus; denn dieses wird durch Leuko-aza-flavin unt Rückbildung von Aza-flavin zu Leuko-methylenblau reduziert.

Bei der Reduktion mit Zink und Salzsäure nach R. Kuhn u. Th. Wagne Jauregg[7]) entsteht eine rote Radikal-Zwischenstufe, die sich bezüglich d Farbe von der der 9-Methyl-flavine nicht unterscheiden läßt.

9-Propyl-8-aza-flavin schmeckt im Gegensatz zum 9-Methyl-flavin un anderen Flavinen nicht bitter.

Insgesamt ergibt sich aus den beschriebenen Eigenschaften des 9-Propy 8-aza-flavins, daß durch den Ersatz des Benzolkerns durch eine Pyridinring keine wesentliche Änderung der Flavinmerkma eingetreten ist, was ganz in Übereinstimmung damit steht, da das Pyridin dem Benzol sehr nahe steht. Selbstverständlich gi dies einstweilen nur für die 8-Aza-flavine. Ein Vergleich mit den theoretis aus 4-monosubstituierten 3.4-Diamino-pyridinen[8]) möglichen 6-Aza-flavin wäre daher recht interessant gewesen. Leider scheinen diese Diamino-pyridi mit Alloxan nicht zu reagieren; jedenfalls konnten wir auf dem übliche Wege daraus keine Flavine erhalten.

Hrn. Dr. R. Meister, Erlangen, danken wir bestens für die Ausführu der Mikroanalysen. Der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfel sind wir für die Überlassung von 4-Oxy-pyridin ebenfalls zu Dank verpflichte

Beschreibung der Versuche.

2-Propylamino-3-amino-pyridin[3]).

20 g 2-Chlor-3-amino-pyridin werden zusammen mit 25 g Propy amin, 13 ccm Wasser und etwas gepulvertem Kupfersulfat unter Sticksto im Bombenrohr 18 Stdn. auf 180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i Vak. auf dem Wasserbad eingedampft, wobei man durch die Capillare ständ Stickstoff leitet. Die zurückbleibende schwarze Masse wird über Phospho pentoxyd scharf getrocknet, mit trockner Soda verrieben und mit Äth im Soxhlet extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers destilliert man unt Stickstoff im Vakuum. Zwischen 140—150°/13 mm geht ein rotbraunes Ö über, das nach wiederholtem Destillieren schwach gelb wird und nach einig Zeit größtenteils zu farblosen Krystallen erstarrt. Ausb. 12.9 g (55% d. Th.

Umkrystallisieren aus Pentan führt zum analysenreinen Amin. Schmp. 58

Zur Analyse wurde das 3-mal destillierte Amin 1-mal aus Pentan un krystallisiert und 2 Stdn. im Vak. bei Zimmertemperatur getrocknet.

5.470 mg Sbst.: 12.775 mg CO_2, 4.104 mg H_2O.

$C_8H_{13}N_3$ (151.1). Ber. C 63.52, H 8.68. Gef. C 63.69, H 8.40.

Das Amin ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig, Pyridin, Benzol un verd. Säuren, schwer in Wasser. In Petroläther löst es sich besonders bei Erwärmen.

An der Luft tritt rasch Braunfärbung ein.

---

[7]) B. **67**, 361 [1934]; vergl. auch R. Kuhn u. R. Ströbele, B. **70**, 753 [193

[8]) E. Koenigs u. A. Fulde, B. **60**, 2106 [1927]; O. Bremer, A. **518**, 274 [193

9-Propyl-8-aza-flavin.

5 g 2-Propylamino-3-amino-pyridin werden mit 5 g Zinkchlorid in Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 10.5 g Alloxan und 5 g Borsäure in Eisessig vereinigt. Nach 15 Min. langem Kochen am Rückflußkühler läßt man einige Stunden stehen, verdünnt mit der doppelten Menge Wasser, fügt 150 g Frankonit (KL oder SB) zu und adsorbiert das Aza-flavin unter Rühren. Nach etwa 2 Stdn. fügt man nochmals 70 g Adsorbens zu und rührt, bis eine Probe der Lösung keine nennenswerte Fluorescenz mehr zeigt. Man läßt absetzen, gießt die klare Lösung ab, saugt vom Frankonit scharf ab und wäscht mit Wasser nach. Zum Eluieren des adsorbierten Farbstoffes verwendet man eine Mischung von 150 ccm Pyridin, 200 ccm Wasser und 400 ccm Methanol. Der Frankonit wird mit *2 l* dieser Eluierflüssigkeit 2—3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, heiß abgenutscht und nochmals in gleicher Weise eluiert und abgesaugt. Die Eluate werden eingeengt, bis die Ausscheidung von gelben bis schmutziggelben Krystallen beginnt. Nach Abkühlen und längerem Stehenlassen hat sich das rohe Azaflavin abgeschieden. (Die Mutterlauge aufzuarbeiten lohnt nicht.) Ausb. 2 g (23.5% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig-Wasser erhält man das reine Azaflavin in leuchtend orangegelben Nadeln, die bisweilen zu Büscheln vereinigt sind. Schmp. 345—350° (Vorwärmen des Kupferblocks bis 300°).

Zur Analyse wurde 3 Stdn. bei 110°/0.1 mm getrocknet.

5.050 mg Sbst.: 10.385 mg CO_2, 1.940 mg H_2O. — 2.413 mg Sbst.: 0.581 ccm N_2 (21°, 745 mm).

$C_{12}H_{11}O_2N_5$ (257.25). Ber. C 56.04, H 4.30, N 27.23.
Gef. „ 56.03, „ 4.30, „ 27.17.

Zum Umkrystallisieren eignen sich auch Methyl- und Äthylalkohol, besonders bei Anwendung eines Extraktionsapparates. In diesem Falle erhält man das Azaflavin in feinen verfilzten Nadeln, deren Farbe im Vergleich zu dem aus Essigsäure erhaltenen Präparat verhältnismäßig hell ist.

Das 9-Propyl-8-aza-flavin ist in Wasser bei gewöhnlicher Temperatur sehr schwer löslich, beim Erwärmen etwas besser. Methanol und Alkohol lösen ebenfalls erst in der Siedehitze, aber besser als Wasser. Gute Lösungsmittel sind Ameisensäure, Eisessig und Pyridin.

Beim Durchschütteln der wäßrigen Lösung mit Chloroform verteilt sich das Azaflavin auf beide Phasen ungefähr gleichmäßig. Durch mehrmaliges Ausschütteln mit Chloroform wird es der wäßrigen Schicht indes vollständig entzogen. Verd. Natronlauge nimmt es bei einmaligem Durchschütteln der Chloroformlösung unter Salzbildung restlos auf.

Die angegebenen Kondensationsbedingungen stellen wahrscheinlich nicht die besten dar. Zinkchlorid und Borsäure haben sich als notwendig erwiesen; denn ohne sie ist die Ausbeute wesentlich geringer. Man erkennt daran, daß die Kondensation zum 9-Äthyl-flavin in der Benzolreihe leichter erfolgt[9]).

Zur Fluorescenzmessung wurde je 0.1 ccm einer Azaflavin-Lösung zu 10 ccm Pufferlösung gegeben, durchgeschüttelt und nun die relative Intensität unmittelbar vor dem Filter der Quarzlampe bestimmt. Die

[9]) vergl. R. Kuhn u. F. Weygand, B. **68**, 1282 [1935].

Methode genügt zur quantitativen Schätzung vollkommen. Als Puffer wurde Salzsäure-Glykokoll, Natrium-Kaliumphosphat und Natriumborat verwendet.

Zur Schätzung des Redox-Potentials wurde ein Gemisch von Azaflavin und Methylenblau in Wasser mit Natriumhydrosulfit entfärbt und dann mit Luft durchgeschüttelt. Dabei kehrten Farbe und Fluorescenz des Azaflavins rasch zurück, während das Methylenblau erst viel später wieder auftrat (grüne Mischfarbe). Die Oxydation des Leuko-azaflavins erfolgt also viel rascher als die des Leuko-methylenblaus.

158. Hermann Rudy und Otto Majer: 9-Phenyl- und 9-Cyclohexyl-8-aza-flavin.

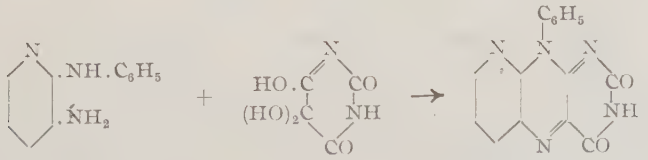
[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 29. März 1939.)

In Fortführung der vor einiger Zeit begonnenen Untersuchungsreihe über Azaflavine[1]) berichten wir nunmehr über zwei weitere Vertreter, nämlich das 9-Phenyl- und das 9-Cyclohexyl-8-aza-flavin. Beide wurden nach dem von R. Kuhn und Mitarbeitern bei den Flavinen der Benzolreihe angewandten Verfahren durch Kondensation von Alloxan mit dem entsprechenden 2.3-Diamino-pyridin dargestellt. Das dazu benötigte 2-Anilino-3-amino-pyridin war bereits von O. v. Schickh, A. Binz und A. Schulz[2]) dargestellt worden. Das 2-Cyclohexylamino-3-amino-pyridin läßt sich, wie wir gefunden haben, nach dem gleichen Verfahren bequem und mit guter Ausbeute darstellen, indem man 2-Chlor-3-amino-pyridin mit Cyclohexylamin umsetzt.

9-Phenyl-8-aza-flavin.

Ähnlich dem 9-Phenyl-flavin[3]) entsteht auch das 9-Phenyl-8-aza-flavin mit guter Ausbeute nur auf Zusatz von Borsäure, während Zinkchlorid als Kondensationsmittel keinen Einfluß hat. Die Reaktion verläuft folgendermaßen:



9-Phenyl-8-aza-flavin.

9-Phenyl-8-aza-flavin ist sehr unbeständig. Beim Erhitzen in essigsaurer Lösung unter Lichtausschluß wird es innerhalb kurzer Zeit zerstört und verträgt auch trocknes Erhitzen auf 100° nicht. Es nimmt bezüglich der Beständigkeit also eine Sonderstellung ein, da die

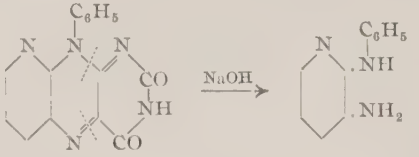
[1]) H. Rudy u. O. Majer, B. **71**, 1243 [1938].

[2]) B. **69**, 2593 [1936].

[3]) R. Kuhn u. F. Weygand, B. **68**, 1282 [1935].

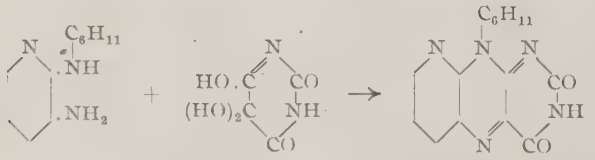
Flavine, einschließlich der bis jetzt bekannten Azaflavine, unter diesen E
dingungen nicht merklich angegriffen werden.

Auch gegen Lauge ist es empfindlicher als die übrigen Flavi
und geht leicht in 2-Anilino-3-amino-pyridin über:



9-Cyclohexyl-8-aza-flavin.

2-Cyclohexylamino-3-amino-pyridin zeichnet sich durch die
sondere Leichtigkeit aus, mit der es in Cyclohexyl-azaflavin übergeht; de
es kondensiert bereits in siedendem Eisessig ohne Kondensation
mittel zu mehr als 70%, so daß auch Zusatz von Borsäure keine wese
liche Verbesserung mehr bedeutet. Es erinnert in dieser Beziehung an
N-Methyl-*o*-phenylendiamin, das in salzsaurer Lösung ebenfalls sehr lei
und mit fast theoretischer Ausbeute zum 9-Methyl-flavin kondensiert.



9-Cyclohexyl-8-aza-flavin.
Schmp. 325° (Zers.).

Das Cyclohexyl-azaflavin krystallisiert in schönen orangefarbenen Nade
die sich zwischen 320° und 325° unter Aufschäumen zersetzen und in Was
oder verd. Essigsäure mit gelber Farbe und grüner Fluorescenz lösen. Ge
Mineralsäuren und Oxydationsmittel ist es weitgehend beständig, du
Lauge wird es abgebaut. Es ist dem 9-Propyl-8-aza-flavin sehr ähnli

Lichtabbau: Es wurde schon früher erwähnt, daß Lösungen des 9-E
pyl-8-aza-flavins im diffusen Tageslicht unter Bildung eines blau flu
escierenden Körpers zersetzt werden. Beim Cyclohexyl-azaflavin hat s
nunmehr ergeben, daß die Reaktion ziemlich kompliziert verläuft. Im sic
baren Licht findet unter Luftausschluß zwar Zersetzung statt, man k
aber keinen blau fluorescierenden Körper beobachten. Dieser entsteht v
mehr erst beim Belichten unter Luftzutritt. Es liegt demnach eine Fo
reaktion aus Photolyse und Oxydation vor. Beim Bestrahlen durch
filtriertes Licht des Quecksilberlichtbogens im Quarzgefäß tritt auch u
Luftausschluß eine blaugrün fluorescierende Verbindung auf; hier sch
eines der Spaltprodukte als Oxydationsmittel zu wirken.

Die chromatographische Aufarbeitung der mit einer 200-W
Lampe unter Luftzutritt erhaltenen Reaktionsprodukte ergab, daß ne
unverändertem Flavin etwa 5 Photolysenprodukte vorliegen, die wir du

Näher untersucht wurde die am schwächsten adsorbierte Verbindung. Sie fällt besonders durch die in neutraler oder essigsaurer Lösung am Tageslicht sichtbare, blaugrüne Fluorescenz auf, die vor der Quarzlampe auf Zugabe von Natronlauge in ein leuchtendes Gelb umschlägt. Auch das Adsorbat in der Säule fluoresciert vor der Quarzlampe leuchtend gelb. Die Verbindung besitzt einen recht hohen Schmelzpunkt (350–355°) und hat etwa die Zusammensetzng $(C_9H_7O_2N_3)_n$. Daraus ersieht man, daß die durch das Licht eingeleitete Reaktion ziemlich tiefgreifend ist.

Über die Struktur der Verbindung können wir infolge der geringen Ausbeute noch nichts aussagen, zumal die Reaktionsmöglichkeiten im Azaflavin-Molekül ziemlich zahlreich sind. Wenn auch das Pyridin selbst nur von ultraviolettem Licht zerstört wird (H. Freytag[4])), so ist im Azaflavin infolge Sensibilisierung selbstverständlich auch eine Photolyse des Pyridinkerns durch sichtbares Licht möglich.

Frl. cand. chem. E. Deimler, Chem. Laborat. d. Universität Erlangen, danken wir vielmals für die Ausführung der Mikro-C,H-Bestimmungen.

Beschreibung der Versuche.

9-Phenyl-8-aza-flavin.

Das benötigte 2-Anilino-3-amino-pyridin wurde nach O. v. Schickh (a. a. O.) gewonnen. Zur Ergänzung der Vorschrift sei erwähnt, daß es durch Destillation bei 1 mm und Umkrystallisieren aus Benzol vollkommen farblos erhalten wird (Schmp. 143°)[5]).

In eine heiße Lösung von 10 g Borsäure in Eisessig gibt man zuerst 20 g Alloxan, dann eine heiße Lösung von 5 g 2-Anilino-3-amino-pyridin in wenig Eisessig und erhitzt eine Min. zum Sieden. Nach kurzem Stehenlassen scheiden sich gelbe Krystalle ab. Umkrystallisieren aus Eisessig unter Zusatz von Wasser ergibt rhombische Blättchen in einer Ausbeute von 5.23 g (66.5% d. Th.).

Zur Analyse wird mehrmals vorsichtig aus Eisessig- und Ameisensäure-Wasser umkrystallisiert und 2—3 Stdn. bei 80°, 1 mm getrocknet. Zers.-Pkt. 335—340° (völlige Schwärzung; Vorheizen auf 310°)[5]).

4.436 mg Sbst.: 9.751 mg CO_2, 1.395 mg H_2O. — 1.625 mg Sbst.: 0.344 ccm N (19°, 729 mm).

$C_{15}H_9O_2N_5$ (291.28).	Ber.	C 61.85,	H 3.12, N 24.05.
$C_{15}H_{11}O_3N_5$ (309.30)	Ber.	„ 58.24,	„ 3.56, „ 22.65.
	Gef.	„ 60.63,	„ 3.60, „ 23.74.

Zinkchlorid, das bei der Darstellung des Propyl-flavins[1]) zusätzlich verwendet wurde, ist hier nicht nötig. Doch muß bei der Kondensation unter Wasserausschluß gearbeitet werden, da sonst keine glatte Flavinbildung stattfindet. Das Flavin bildet sich auch in mineralsaurer und essigsaurer Lösung ohne Borsäure, aber in schlechterer Ausbeute.

9-Phenyl-8-aza-flavin ist in Wasser, Alkohol, Methanol schwer, in Pyridin, Eisessig, Ameisensäure mäßig gut löslich. Es fluoresciert in essigsaurer oder neutraler Lösung am Tageslicht sowie vor der Quarzlampe ~~nur schwach~~, in fester Form zeigt es vor der Quarzlampe orangegelbe Fluorescenz.

[4]) B. **69**, 32 [1936] u. früher.

[5]) Abgekürztes Thermometer, Kupferblock.

Beständigkeit: Beim Erhitzen der Krystalle über 100° beginnt b reits Zersetzung unter Rotfärbung. Das rote Produkt ist in Eisessig schwer löslich als das Ausgangsmaterial. Kocht man eine Eisessiglösung des Flavi im Dunkeln unter Rückfluß, so tritt bereits nach 30 Min. deutlich Dunke färbung ein, die im Verlauf von 2 Stdn. in Rot umschlägt, ein Vorgang, d beim Propyl-azaflavin auch nach mehrstündigem Kochen nicht eintrit Wegen dieser Unbeständigkeit konnte kein völlig reines Produk erhalten werden. Aus dem gleichen Grund ist auch die Extinktion i Stufenphotometer kein Anhaltspunkt für den Reinheitsgrad, da sie mit zu nehmender Zersetzung des Flavins steigt.

Konz. Salzsäure und Salpetersäure lösen gelb, konz. Schwefelsäure lö rotbraun. Kurzes Kochen in salzsaurer Lösung zerstört das Flavin kau Auch gegen Bromwasser, Wasserstoffperoxyd, nascierendes Chlor (HCl + H_2O zeigt sich das Flavin bei kurzer Einwirkungsdauer ziemlich beständig. Gege Lauge ist es weitaus empfindlicher als das Propylflavin und wird berei durch gelindes Erwärmen in $^1/_2$-n. Natronlauge zerstört.

Spaltung durch Alkali: 2-Anilino-3-amino-pyridin. 200 m Flavin werden in 10 ccm 15-proz. Natronlauge solange erhitzt, bis alles gelö und in der braunen Lösung eine weiße Fällung entstanden ist, was einig Minuten in Anspruch nimmt. Nach dem Abkühlen wird das gebildete Am abfiltriert. Ausb. 80 mg (63% d. Th.). Umkrystallisieren aus Benzol: far lose Krystalle. Schmp. 142—143°. Mischschmp. mit synthetischem 2-Anilin 3-amino-pyridin 142—143°.

Eine Zwischenstufe zu fassen gelang auch unter gelinderen Abbau bedingungen nicht.

2-Cyclohexylamino-3-amino-pyridin.

3 g 2-Chlor-3-amino-pyridin werden mit 9 g Amino-cyclohexa (Schuchardt, puriss.) im Bombenrohr 20 Stdn. auf 200—210° erhitzt. D gelbbraunen Krystallbrei schüttelt man mit 15-proz. Natronlauge dur und äthert die Base aus. Nach Abdampfen des Äthers wird im Va destilliert. Als Vorlauf erhält man das überschüssige Amino-cyclohexa Das Reaktionsprodukt geht bei 190—204°/20 mm über. Ausb. 3 g (67% d. Th Durch Umkrystallisieren aus Ligroin wird die Base in farblosen, mikrosk pischen Stäbchen erhalten. Schmp. 119°.

Zur Analyse wurde die destillierte und einmal umkrystallisierte Su stanz nochmals destilliert (Sdp.$_{12}$ 190°).

4.559 mg Sbst.: 11.472 mg CO_2, 3.532 mg H_2O. — 2.822 mg Sbst.: 0.564 ccm (22°, 724 mm).

$C_{11}H_{17}N_3$ (191.27). Ber. C 69.07, H 8.96, N 22.06.
Gef. „ 68.63, „ 8.67, „ 22.03.

Die Base ist in reinem Zustand sehr beständig.

Vor der Quarzlampe zeigt die essigsaure Lösung blaue Fluorescenz, die bei Zuga von Mineralsäure bestehen bleibt oder, falls sehr verdünnte Essigsäurelösung vorlie verstärkt wird. Bei Zugabe von Alkali verschwindet die Fluorescenz. (Das gleiche V halten zeigt das 2-Anilino-3-amino-pyridin.) Es fluoresciert demnach nur das Kati Pikrat: 300 mg 2-Cyclohexylamino-3-amino-pyridin werden in Äther gelöst und m

einem Überschuß von absol. alkoholischer Pikrinsäurelösung vereinigt. Nach weiterer Ätherzugabe scheiden sich grobe orangerote Krystalle ab. Ausb. 550 mg. Die Reinigung des Pikrats erfolgt durch Umkrystallisieren aus absol. Alkohol. Schmp. 210° (unter Schwärzung).

4.851 mg Sbst.: 0.825 ccm N (24°, 745 mm).

$C_{17}H_{20}O_7N_6$ (420.38). Ber. N 20.00.
$C_{23}H_{23}O_{14}N_9$ (649.49). „ „ 19.41. Gef. N 19.16.

Nach dem gefundenen *N*-Wert liegt anscheinend eine Verbindung von 1 Mol. Base und 2 Mol. Pikrinsäure vor.

9-Cyclohexyl-8-aza-flavin.

Zu einer siedenden Lösung von 2 g Alloxan in etwa 150 ccm Eisessig gibt man 500 mg 2-Cyclohexylamino-3-amino-pyridin und kocht das Reaktionsgemisch weitere 3 Min. auf. Hierauf fällt man das Kondensationsprodukt durch Zusatz von Wasser aus (kleine, gelbe Nadeln). Ausb. 540 mg (70% d. Th.).

Zur Analyse wird 5-mal aus Eisessig-Wasser umkrystallisiert. Dabei fraktioniert man durch entsprechende Wasserzugabe und verwendet jeweils die mittlere Fraktion (diese zeigt den höchsten Extinktionswert). Das Flavin wird 2 Stdn. bei 100°/1 mm getrocknet. Kleine, gelbe, vielfach gebüschelte Nadeln. Zers.-Pkt. 320—325° unter völliger Schwärzung (Vorwärmen auf 310° und rasches Erhitzen).

4.180 mg Sbst.: 9.257 mg CO_2, 2.000 mg H_2O. - 4.360 mg Sbst.: 9.640 mg CO_2, 1.950 mg H_2O. — 2.481 mg Sbst.: 0.527 ccm N (25°, 738 mm).

$C_{15}H_{15}O_2N_5$ (297.31). Ber. C 60.59, H 5.09, N 23.56.
Gef. „ 60.40, 60.30, „ 5.35, 4.91, „ 23.63.

Borsäurezusatz verbessert die Ausbeute etwas. Anwesenheit von Wasser ist ungünstig.

Zur Bestimmung der Extinktion wurden 2 mg Cyclohexyl-azaflavin in 3 ccm Eisessig gelöst und mit Wasser auf 25 ccm aufgefüllt. Die Messung muß rasch geschehen, weil das Flavin nach längerem Stehenlassen wieder auskrystallisiert. Gemessen wurde mit Filter S43 in der 1-mm-Küvette. Bei einer Konzentration von 100 γ/ccm und einer Schichtdicke von 1 cm ist $\varepsilon = 4.4$. Aus dem früher bestimmten Extinktionswert des 9-Propyl-8-aza-flavins ($\varepsilon = 5.4$) berechnet sich für 9-Cyclohexyl-8-aza-flavin der Wert $\varepsilon = 4.6$, sodaß also die molaren Extinktionskoeffizienten der beiden Flavine ziemlich übereinstimmen.

Die Fluorescenz der essigsauren oder neutralen Lösung ist am Tageslicht und vor der Quarzlampe grün, jedoch bei weitem nicht so stark wie beim Propylflavin. Auf Zusatz von Alkali oder Mineralsäure wird sie gelöscht. Die feste Substanz fluoresciert vor der Quarzlampe hellgelb.

Gute Lösungsmittel für das 9-Cyclohexyl-8-aza-flavin sind Ameisensäure, Essigsäure, Pyridin und Mineralsäuren. In Wasser ist das Flavin sehr schwer, in Alkohol und Methanol ist es etwas besser löslich. In 15-proz. Natronlauge löst es sich infolge der Schwerlöslichkeit des Natriumsalzes auch in der Wärme kaum auf. Mit zunehmender Verdünnung der Lauge nimmt die Flavinlöslichkeit jedoch zu.

Die charakteristische reversible Reduktion der Flavine durch Na triumhydrosulfit ($Na_2S_2O_4$) findet sich auch beim 9-Cyclohexyl-8-aza-flavi und ist besonders vor der Quarzlampe gut zu beobachten.

Konz. Mineralsäuren lösen mit hellgelber Farbe und zerstören kaun Bromwasser, Wasserstoffperoxyd, nascierendes Chlor greifen auch in de Siedehitze nicht an. Kocht man eine Eisessiglösung des Flavins einige Stdn im Dunkeln, so ist kaum eine Verfärbung festzustellen. Gegen Licht ist da Cyclohexyl-azaflavin jedoch ebenso wie die anderen Azaflavine empfindlich Setzt man eine Flavinlösung dem Tageslicht aus, so geht bereits nach einige Stdn. die grüne Fluorescenz in Blaugrün über. Kochen mit Lauge zerstör das Flavin.

Abbau beim Belichten: Die Belichtung einer Eisessiglösung de Flavins mit sichtbarem Licht führt bei Luftzutritt nach einigen Stdn. unte Dunkelfärbung der Lösung zu einem blau fluorescierenden Reaktionsprodukt Belichtet man jedoch unter Sauerstoffausschluß in Stickstoffatmosphäre, s dunkelt zwar die Lösung, aber die Blaufluorescenz tritt auch nach mehrere Stdn. nicht auf; bestrahlt man diese Lösung bei Luftzutritt weiter, so be obachtet man indes auch hier die Blaufluorescenz. Dieser auffällige Einflu des Luftsauerstoffs zeigt sich bei Bestrahlung mit unfiltriertem Licht de Quarzlampe nicht; hier ist in jedem Fall blaue Fluorescenz zu beobachten

Die präparative Aufarbeitung gestaltet sich folgendermaßen: Eine Lösun von 600 mg Cyclohexyl-azaflavin in 200 ccm Eisessig wird in einer Porzella schale unter Wasserkühlung 10 Stdn. mit einer 200-Watt-Lampe aus etw 6 cm Entfernung bestrahlt. Die dunkle Reaktionslösung wird im Vak. zu Trockne eingeengt, der schwarze essigsäurefreie Rückstand in absol. Alkoh aufgenommen und an Aluminiumoxyd (standardisiert nach Brockmann chromatographiert. Entwickelt wird mit 96-proz. Alkohol. Das Chromato gramm zeigt folgende Schichten: Am stärksten haftet oben eine schma dunkelbraune Schicht, die auch nach längerem Entwickeln nicht wesentlic wandert. Unmittelbar darunter tritt eine olivgrüne, etwas schwächer ha tende Schicht auf. Den weitaus größten Raum erfüllt eine gut nach unte wandernde gelbe Schicht, die jedoch nicht einheitlich ist, sondern zu unter aus einem schmalen, vor der Quarzlampe grellgelb fluorescierenden, zu ober aus einem viel breiteren Teil besteht, der vor der Quarzlampe nur schwac dunkelgelb fluoresciert. Diese beiden am Tageslicht gelben Schichten sin nicht genügend getrennt und weiterhin noch durch Begleitsubstanzen ve unreinigt. Sie werden daher nach Elution mit Alkohol nochmals chromat graphiert. Dabei bleiben die Begleitkörper im oberen Teil der Säule als gelb und, unmittelbar darunterliegend, als farbloser, vor der Quarzlampe ab starkblau fluorescierender Ring haften, während die Hauptmenge als gell breite Schicht nach unten wandert. Diese wird nun weiter mit Alkohol en wickelt, wobei die schwächer adsorbierte, vor der Quarzlampe stark ge fluorescierende Schicht von der beträchtlich breiteren und fester haftend getrennt wird.

Auf diese Weise wurden also mehrere definierte Schichten erhalten, die sich dur ihre Farbe und Fluorescenz kennzeichnen ließen. Zur Kennzeichnung wurde jewe eine Probe mit Wasser ausgekocht und vom Adsorbens abfiltriert. Die folgende Ta gibt eine kurze Übersicht, wobei die einzelnen Schichten in der gleichen Reihenfolge v oben nach unten eingesetzt sind, wie sie an der Säule auftreten.

Bezeichnung		Schicht: Farbe am Tageslicht	Schicht: Fluoresc. v. d. Quarzl.	Lösung: Farbe am Tageslicht	Lösung: Fluoresc. v. d. Quarzlampe: neutr.	alkal.	mineralsauer
1. Chromatogramm	a	dunkelbraun	keine	dunkelbraun	blau	gelb	keine
	b	olivgrün	keine	olivgrün	blaugrün	gelb	keine
Die unter der Schicht b liegende Zone ergab nach Elution beim 2. Chromatogramm:							
2. Chromatogramm	a	gelb	gelb	gelb	blau	keine	keine
	b	farblos	blau	farblos	blau	keine	keine
	c	gelb	schwach gelb	gelb	grün	keine	keine
	d	gelb	leuchtend gelb	schwach gelb	blaugrün	tiefgelb	keine

Präparativ aufgearbeitet wurden nur die Schichten 2c und 2d. Die alkoholischen Lösungen wurden bis zur Trübung eingeengt und die beim Stehenlassen im Eisschrank auftretenden Fällungen aus 15-proz. Essigsäure umkrystallisiert.

Schicht 2c: Durch 1-maliges Umkrystallisieren aus Essigsäure wurden ockergelbe bis olivgrüne mikroskopische Warzen erhalten. Ausb. etwa 15 mg. Schmp. 325 -330° unt. Zers. (Vorheizen auf 310°).

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften sprechen ebenso wie das chromatographische Verhalten für unverändertes Flavin. Die Elementaranalyse zeigt, daß tatsächlich verunreinigtes 9-Cyclohexyl-8-aza-flavin vorliegt (getrocknet bei 100°/1 mm):

4.514 mg Sbst.: 9.717 mg CO_2, 1.952 mg H_2O. — 1.396 mg Sbst.: 0.290 ccm N (25°, 739 mm).

$C_{16}H_{15}O_2N_5$ (297.31). Ber. C 60.59, H 5.09, N 23.56. Gef. C 58.68, H 4.84, N 23.14.

Schicht 2d: Aus Essigsäure wurden gelbe mikroskopische Warzen vom Schmp. 350—355° (Zers.; Vorheizen bis 300°) erhalten. Ausb. etwa 10 mg.

Zur Analyse wurde 2 Stdn. bei 100°/1 mm getrocknet.

4.084 mg Sbst.: 8.490 mg CO_2, 1.475 mg H_2O. — 1.530 mg Sbst.: 0.304 ccm N (22°, 741 mm).

$C_9H_7O_2N_3$ (189.14). Ber. C 57.13, H 3.73, N 22.22. Gef. C 56.70, H 4.04, N 22.42.

Die Substanz ist in Wasser und Natriumbicarbonatlösung kaum, in Alkohol und Essigsäure etwas besser löslich. Die Lösungen sind hellgelb und fluorescieren blaugrün (die p_H-Abhängigkeit der Fluorescenz ist aus der obigen Tafel ersichtlich). Die Krystalle fluorescieren vor der Quarzlampe intensiv orangefarben, im Gegensatz zum gelbfluorescierenden Flavin. Natriumhydrosulfitlösung ($Na_2S_2O_4$) reduziert unter Entfärbung und Fluorescenzlöschung. Beim Schütteln mit Luft kehren Farbe und Fluorescenz wie beim Flavin wieder. Die Reduktion ist also reversibel.

218. Hermann Rudy und Otto Majer: Zweikernige Alloxan-Abkömmlinge von 2.3-Diamino-pyridinen.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 21. Mai 1938.)

2-Alkylamino-3-amino-pyridine reagieren mit Alloxan in mineralsaurer Lösung ebenso wie die *N*-Alkyl-*o*-phenylen-diamine unter Bildung von Flavinen, die sich in diesem Falle vom 8-Aza-flavin ableiten[1]). Wird die Kondensation ohne Mineralsäure vorgenommen, so tritt, wie wir gefunden haben, nur 1 Mol. Wasser aus, und man erhält bicyclische Verbindungen, die den von O. Hinsberg[2]) bzw. O. Kühling[3]) in der Benzolreihe dargestellten Alloxan-Abkömmlingen entsprechen. Der aromatische

[1]) H. Rudy u. O. Majer, B. **71**, 1243 [1938].
[2]) B. **18**, 1228 [1885]; A. **292**, 247 [1893].
[3]) B. **26**, 540 [1893]; **39**, 1314 [1906].

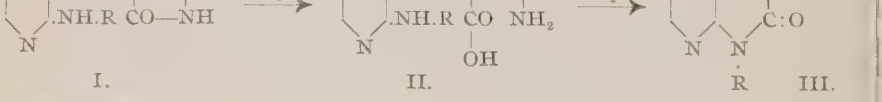
Charakter der 2.3 Diamino pyridine, der von A. E. Tschitschibabin un A. W. Kirsanow[1]) durch die Darstellung von Aza-chinoxalinen und vo uns durch die Gewinnung von Aza-flavinen[1]) dargetan wurde, kommt som auch hier zum Ausdruck.

Die im folgenden behandelten zweikernigen Alloxan-Abkömm linge des 2.3 Diamino pyridins und der 2-Alkylamino-3-amino pyridine verdienen besondere Beachtung, denn sie lassen sich in zwe struktur-isomeren Formen fassen. Die zunächst entstehende gelben Verbindungen sind nämlich sehr unbeständig und gehe schon bei der Einwirkung gelinder Reagenzien in farblose, verhältnis mäßig beständige von der gleichen Zusammensetzung übe Sie unterscheiden sich darin von den entsprechenden Verbindunge der Benzolreihe, die bis heute mit Sicherheit nur in einer gelbe stabilen Form bekannt sind[2])[3]).

Alloxan-pyridyl-imide.

In Anbetracht der Ergebnisse von H. Rudy und K. E. Cramer[5]), d für die Reihe der *o* Diamino-benzole den Nachweis erbracht haben, daß d gelben bicyclischen Alloxan-Abkömmlinge als Alloxan-anile im Sinne v O. Kühling anzusehen sind, und unter Berücksichtigung der Tatsach daß Benzol- und Pyridin-Derivate vielfach große Übereinstimmung in d Absorption des Lichtes zeigen (s. auch die Absorptionskurve des 9-Propy 8-aza-flavins[1]) sind die gelben Primärprodukte als Pyridyl-imi des Alloxans zu formulieren (I).

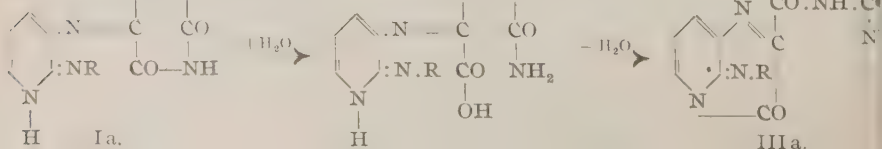
Die durch Umlagerung daraus entstehenden farblosen Isomere sind dann als Aza-chinoxalin-Derivate (III) anzusprechen. Die Ur lagerung erklärt sich ganz zwanglos nach folgendem Schema[6]), wobei d Zwischenstufe (Alkylaminopyridyl-imino-malonsäure-ureid (II)) allerdin nicht gefaßt ist:



I. II. III.

[1]) B. **60**, 766 [1927]. [5]) B. **71**, 1234 [1938].

[6]) Die Möglichkeit, daß aus der tautomeren Form von I, nämlich dem Pyrid (2)-imin-Abkömmling Ia. unter Einbeziehung des Pyridinstickstoffes die Verb. II entsteht, erscheint uns bei den Eigenschaften der farblosen Isomeren ausgeschloss

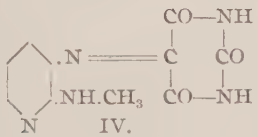


Ia. IIIa.

Daß die Umwandlung der gelben Alloxan-Abkömmlinge der 2.3-Diamino-pyridine in farblose Isomere im Sinne der obigen Formulierung (Pfeilrichtung) und nicht umgekehrt verläuft, ergibt sich weiterhin aus folgender Überlegung. Der Pyrazinring ist im Chinoxalin und Aza-chinoxalin bzw. in den entsprechenden Chinoxalonen-(2) verhältnismäßig so beständig, daß eine Aufspaltung durch verd. Essigsäure oder wasserhaltiges Pyridin bei der zur Umwandlung genügenden kurzen Einwirkungsdauer vollkommen undenkbar ist. Deshalb kann die stabile farblose Verbindung nur das Aza-chinoxalinderivat (III) sein. Damit bleibt aber für das gelbe Isomere nur die Struktur eines Alloxan-imids (I). Man kommt also auf Grund dieser Überlegungen zu dem gleichen Ergebnis wie durch den oben angeführten Analogieschluß.

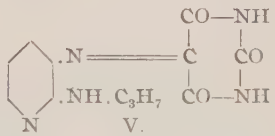
Wir haben diesen Beweis noch zu ergänzen versucht durch die Darstellung des Alloxan-[2-dimethylamino-pyridyl-(3)]-imids, das entsprechend dem Alloxan-[2-dimethylamino-anil][5]) aus 2-Dimethylamino-3-amino-pyridin und Alloxan entstehen sollte. Während die Darstellung des Diamins analog den von O. v. Schickh, A. Binz und A. Schulz[7]) erhaltenen niedrigeren Homologen leicht gelang, hatten wir bei seiner Kondensation mit Alloxan unter den verschiedensten Bedingungen keinen Erfolg. Die Erfahrung, die beim *N*,*N*-Dimethyl-*o*-phenylendiamin gemacht wurde[5]), daß nämlich die Ausbeute an Alloxan-imid (bzw. -anil) geringer wird, wenn die Basizität des *o*-Diamins zunimmt, trifft somit für die Pyridinreihe in besonderem Maße zu. In beiden Fällen treten neue Reaktionen auf, die bei den niedrigeren Homologen fehlen.

Aus 2-Methylamino- und 2-Propylamino-3-amino-pyridin und Alloxan konnten die entsprechenden gelben Alloxan-imide IV und V ohne große Schwierigkeit gefaßt werden. Ihre Konstitution entspricht nach dem Gesagten der Formel I.



IV.

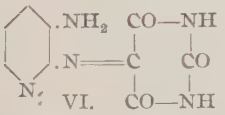
Alloxan-[2-methylamino-pyridyl-(3)-imid]-(5). Schmp. 236°.



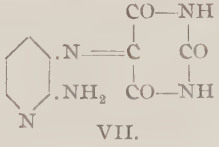
V.

Alloxan-[2-propylamino-pyridyl-(3)-imid]-(5). Schmp. 243°.

Für das 2.3-Diamino-pyridin gibt es zwei Möglichkeiten, VI und VII.



VI.



VII.

Es wurde nicht weiter untersucht, ob beide Reaktionen nebeneinander verlaufen, oder ob eine bevorzugt wird. Die Analogie zu den 2-Alkylamino-3-amino-pyridinen sowie die Tatsache, daß die 3-ständige Aminogruppe im allgemeinen ein ausgesprocheneres aromatisches Verhalten zeigt als die 2-ständige, lassen jedoch den Schluß zu, daß das gelbe Kondensationsprodukt aus 2.3-Diamino-pyridin und Alloxan (Schmp. 285°) die Formel VII eines Alloxan-2-amino-pyridyl-(3)-imids hat.

[7]) B. **69**, 2602 [1936].

Eigenschaften: Die Umlagerung der Alloxan-imide der 2.3-Diamin-pyridine tritt ein beim Erwärmen mit verd. Essigsäure, verd. Mineralsäure, Natriumcarbonatlösung und wasserhaltigem Pyridin sowie beim Lösen in verd. Natronlauge. Dabei ist die Beständigkeit der einzelnen Vertreter verschieden. Alloxan-2-amino-pyridyl-(3)-imid (VII) und Alloxan-2-propylamino pyridyl-(3)-imid (V) sind so unbeständig, daß sie sich bei dem Versuch, sie aus Essigsäure umzukrystallisieren, schon weitgehend umlagern. Das Alloxan-2-methylamino-pyridyl-(3)-imid IV hingegen kann mit Essigsäure sehr lange erhitzt werden, ohne in das farblose Aza-chinoxalin-Derivat überzugehen. Auch in wasserfreiem Pyridin lagert es sich im Gegensatz zu V und VII nur langsam um. Gegenüber verd. Lauge konnten keine nennenswerten Unterschiede festgestellt werden, weil hier die Reaktion in allen Fällen verhältnismäßig rasch erfolgt. Natriumcarbonatlösung lagert bei Zimmertemperatur nur langsam um, so daß es bei vorsichtigem Arbeiten möglich ist, das tiefgelbe, schwer lösliche Mononatriumsalz zu fassen (wie z. B. bei Alloxan 2-amino-pyridyl-(3)-imid). Wasserhaltiges Pyridin lagert beim Erhitzen in allen Fällen sehr rasch um, wasserfreies hingegen langsamer.

Es ist bemerkenswert, daß die Alloxan-2-alkylamino-pyridyl-(3)-imide beim Erhitzen mit Mineralsäure und Kondensationsmitteln (Zinkchlorid), also unter den Bedingungen der Azaflavin-Bildung[7], nicht in die dreikernigen 9-Alkyl-8-aza-flavine übergehen, trotzdem die Tendenz zur Entstehung des Pyrazinringes sehr groß ist. Sie gleichen darin vollkommen den Alloxan-2-alkylamino-anilen, bei denen sich die nachträgliche Wasserabspaltung zu Flavinen ebenfalls nicht verwirklichen ließ[8]). Die Alloxan-pyridyl-imide werden bei dem Versuch, sie in Aza-flavine überzuführen, lediglich in die Aza-chinoxalon-Abkömmlinge umgelagert.

Die Lösung der Alloxan-pyridyl-imide in wasserhaltigem Pyridin zeigt am Tageslicht schwache Grünfluorescenz, eine Erscheinung, die bei Alloxan-imiden (bzw. -anilen) sehr häufig beobachtet wird[9]).

Ihre Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln ist sehr gering.

Oxy(bzw. Oxo-dihydro)-aza-chinoxalin-carbonsäure-ureide.

Die Konstitution der farblosen zweikernigen Alloxan-Abkömmlinge der 2.3-Diamino-pyridine ist verschieden, je nachdem, ob sie sich vom 2.3-Diamino-pyridin oder von 2-Alkylamino-3-amino-pyridinen ableiten.

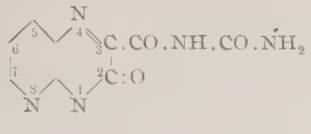
Für die letzteren kommt, wie oben bereits angeführt, nur die Struktur von Aza-chinoxalon-Abkömmlingen (VIII) in Frage.

Das entsprechende Derivat des 2.3-Diamino-pyridins liegt indessen höchstwahrscheinlich als Oxy-Form des aromatischen Ringsystems vor, was sich schon in dem hohen Schmp. (306°) äußert.

Die Aza-chinoxalin-Abkömmlinge der 2.3-Diamino-pyridine können auch unmittelbar aus den Komponenten Alloxan und Diamin gewonnen werden. Ihre Bildungstendenz ist vielfach so groß, daß es manchmal Schwierigkeiten macht, die gelben Alloxan-imide frei von den Aza-chinoxal-

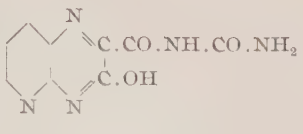
[8]) R. Kuhn u. F. Weygand, B. **68**, 1282 [1935].
[9]) B. **71**, 847 [1938].

Abkömmlingen darzustellen. Ihre Entstehungsbedingungen sind indessen verschieden. Manche bilden sich besonders in schwach saurer Lösung, andere wieder in schwach alkalischer, ohne daß ein Zusammenhang mit der Struktur zu erkennen wäre.



VIII. R = CH_3 bzw. C_3H_7.

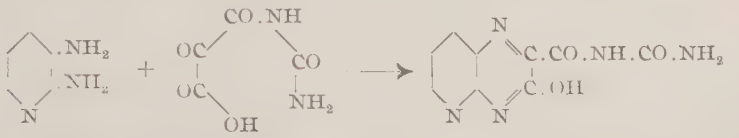
1-Alkyl-2-oxo-1.2-dihydro-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3)-ureid (Schmp. 239° bzw. 243°).



IX.

2-Oxy-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3)-ureid.

Die unmittelbare Bildung der Aza-chinoxalin-Derivate aus *o*-Diamin und Alloxan hätte, entsprechend einer früheren Formulierung von O. Hinsberg[2]), über die offene Form des Alloxans zu erfolgen. Beim 2.3-Diamino-pyridin also z. B. so:



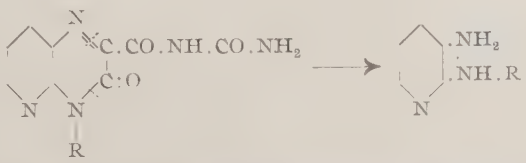
Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß zunächst immer die Alloxan-imide entstehen, die sich dann rasch in die Aza-chinoxaline umwandeln.

Die Aza-chinoxalin-Abkömmlinge sind im allgemeinen leichter löslich als die entsprechenden Alloxan-imide. Verd. Lauge, Pyridin und konz. Salzsäure lösen farblos, konz. Schwefelsäure indessen mit gelber Farbe.

Vor der Quarzlampe fluorescieren sie in neutraler Lösung hell- bis dunkelblau. Lauge und Säure löschen die Fluorescenz weitgehend. Im Gegensatz zu den gelben Alloxan-imiden zeigen die Aza-chinoxalin-Abkömmlinge in wäßrigem Pyridin am Tageslicht keine Grünfluorescenz.

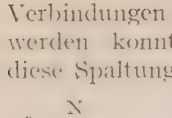
Die 8-Aza-chinoxalin-carbonsäure-ureide sind, verglichen mit den Alloxan-pyridyl-imiden, verhältnismäßig beständige Verbindungen. Konz. Salzsäure und verd. Lauge greifen bei kurzem Erwärmen nicht an. Längere Alkali-Einwirkung führt indessen zu einem Abbau im Alloxanring.

Bemerkenswert ist die Spaltung der Alkyl-aza-chinoxalone (und demgemäß auch der zugehörigen Alloxan-imide) durch Lauge. Sie führt in sehr guter Ausbeute zur Ausgangsbase zurück:



Eine ähnliche Beobachtung hatten O. Kühling und O. Kaselitz[2]) bei Alloxan-arylamino-anilen gemacht, während die entsprechenden Alkyl-

Verbindungen dieser Reaktion nur zu einem geringen Bruchteil unterworfe werden konnten. Bei den Alkyl-aza-chinoxalon-Abkömmlingen verläuf diese Spaltung indessen als Hauptreaktion.



Eine andere Art von Abbau erfolgt beim 2-Oxy 8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3)-ureid (IX) bzw dem entsprechenden Alloxan-imid mit Lauge. Hie bleibt die Reaktion früher stehen, indem unter Er haltung des Aza-chinoxalin-Ringes nur Harnstoff abge spalten wird. Es entsteht 2-Oxy-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3) (X Schmp. 235°.

Die Verbindung X löst sich als Carbonsäure in Bicarbonatlösung leicht au und gibt als *o*-Oxysäure mit Ferrichlorid eine organgerote Lösung.

Das andersartige Verhalten des 2-Oxy-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3) ureids erklärt sich wohl aus der Tatsache, daß hier ein echter aromatische bei den Methyl-und Propylhomologen indessen ein partiell hydrierter, leichte angreifbarer Oxo-dihydro-pyrazin-Ring vorliegt.

Hrn. Dr. Meister, Chem. Laborat. Erlangen, danken wir für die Aus führung der Mikro-Analysen.

Beschreibung der Versuche.

2-Dimethylamino-3-amino-pyridin.

15.2 g 2-Chlor-3-amino-pyridin werden mit 50 ccm 33-pro wäßriger Dimethylamin-Lösung und 2 g Kupfersulfat unter Sticksto im Bombenrohr 18 Stdn. auf 170° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i Stickstoffstrom im Vak. auf dem Wasserbad völlig eingedampft und d Rückstand nach scharfem Trocknen über Phosphorpentoxyd im Vak. m frisch geglühtem Natriumcarbonat verrieben. Nach etwa 5-stdg. Extraktio mit Äther im Stickstoffstrom wird der Äther abgedampft und der Rückstan im Säbelkolben destilliert (Einleiten von Stickstoff durch die Capillare Bei 110—112°/12 mm geht ein gelbliches Öl über, das alsbald erstarrt. Aus 7.4 g (46% d. Th.).

Zur Analyse wird das Amin nochmals destilliert. Bei 110—111°/12 m geht es als wasserklares Öl über, das zu farblosen Krystallen erstarrt. Schm 60° [10]) (unscharf).

5.057 mg Sbst.: 11.357 mg CO_2, 3.479 mg H_2O.
$C_7H_{11}N_3$ (137.09). Ber. C 61.27, H 8.13. Gef. C 61.25, H 7.70.

Die Verbindung ist äußerst luftempfindlich und färbt sich schon nac wenigen Min. grün und dann braun. Sie ist löslich in Wasser, Methano Äthanol, Benzol, Äther und Petroläther und reagiert gegen Lackmus sta basisch. Sie gibt mit Eisenchloridlösung beim Erwärmen eine intensi Rotfärbung.

Hydrochlorid: Leitet man in die ätherische Lösung des Amins Chlorwasserstof so wird das farblose Hydrochlorid ausgefällt. Durch Umkrystallisieren aus Alkol erhält man es in körnigen Krystallen. Schmp. 202°.

Pikrat: Gibt man zur wäßr. oder alkohol. Lösung des Amins eine Lösung v Pikrinsäure, so scheidet sich das Pikrat in schönen gelben Nadeln ab, die sich aus Alkol umkrystallisieren lassen. Schmp. 139°.

[10]) Alle Schmelzpunkte wurden im Kupferblock mit abgekürztem Thermomet bestimmt.

Die Kondensation mit Alloxan wurde in Wasser, Alkohol, Essigsäure und Salzsäure verschiedener Konzentration bei gewöhnlicher und höherer Temperatur versucht, ohne daß das Alloxan-dimethylamino-pyridyl-imid isoliert werden konnte. Aus salzsaurer Lösung wurde in geringer Ausbeute ein farbloses Reaktionsprodukt gefaßt, das seiner Zusammensetzung nach indessen eine andere Verbindung darstellt (Reaktion von 2 Mol. Alloxan mit 1 Mol. Diamin). Schmp. 308° (unkryst. aus Ameisensäure). Leicht löslich in Wasser, sehr schwer löslich in Eisessig.

5.301 mg Sbst. (getr. bei 135° u. 1 mm): 8.630 mg CO_2, 2.051 mg H_2O. — 1.681 mg Sbst.: 0.349 ccm N (24°, 743 mm).

$C_{15}H_{13}O_7N_7$ (403.16). Ber. C 44.65, H 3.25, N 24.32.
$C_{15}H_{15}O_8N_7$ (421.18). Ber. „ 42.44, „ 3.57, „ 23.12. Gef. C 44.40, H 4.23, N 23.33.

Alloxan-2-propylamino-pyridyl-(3)-imid.

1 g analysenreines 2-Propyl-amino-3-amino-pyridin[1]) wird in 5 ccm 30-proz. Essigsäure gelöst und mit 2 g Alloxan in einigen ccm Wasser vereinigt. Nach kurzem Erhitzen zum Sieden beginnt die Ausscheidung des schwerlöslichen gelben Kondensationsproduktes in mikroskopischen Rhomben und Sechsecken. Mit Wasser gewaschen: Ausb. 1.2 g (65% d. Th.). Schmp. 343° unt. Zers. (Eingehen bei 200°). Die Kondensation findet auch in der Kälte statt. Dabei scheidet sich das Imid erst nach vielen Stunden ab.

Eine Reinigung durch Umkrystallisieren (Essigsäure, Ameisensäure) kann nicht erfolgen, da die Verbindung unter diesen Bedingungen sofort in das weiße Isomere übergeht.

Zur Analyse wurde das Rohprodukt mit Wasser gut gewaschen und 8 Stdn. im Vak. bei 110° getrocknet.

5.378 mg Sbst.: 10.317 mg CO_2, 2.219 mg H_2O.
$C_{12}H_{13}O_3N_5$ (275.14). Ber. C 52.34, H 4.76. Gef. C 52.32, H 4.62.

1-Propyl-2-oxo-1.2-dihydro-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3)-ureid.

3 g 2-Propylamino-3-amino-pyridin und 6.5 g Alloxan werden für sich in wenig Wasser gelöst und die Lösungen vereinigt. Die auftretende fast weiße Fällung wird aus Pyridin-Wasser umkrystallisiert, wodurch farblose, meist verfilzte, leichte Nadeln erhalten werden. Ausb. 3.5 g (65% d. Th.). Schmp. 243° unt. Zers. (Einführen der Substanz bei 200° und rasches Erhitzen).

4.985 mg Sbst.: 9.583 mg CO_2, 2.158 mg H_2O. — 1.805 mg Sbst.: 0.397 ccm N (23°, 745 mm).

$C_{12}H_{13}O_3N_5$ (275.14). Ber. C 52.34, H 4.76, N 25.46. Gef. C 52.43, H 4.84, N 24.88.

Es empfiehlt sich, möglichst reine Ausgangsbase zu verwenden, da die Verunreinigung nach der Kondensation nur mit beträchtlichem Substanzverlust zu beseitigen ist.

Die gleiche Verbindung entsteht auch bei der Kondensation in Methanol oder Äthylalkohol.

Die Reinigung kann auch durch Lösen in verd. Natronlauge oder Natriumcarbonat bei Zimmertemperatur und Ausfällen durch Zusatz von Eisessig erfolgen, wobei die letzten Reste von gelbem Alloxan-imid durch Umlagerung entfernt werden. Beim Umkrystallisieren aus Eisessig-Wasser verschwindet

der gelbe Schimmer der Substanz nur langsam. Diese letzte Beimengung an dem isomeren gelben Alloxanimid wird zweckmäßig durch Umlagerung mit Basen entfernt.

Die Verbindung kann mit 20-proz. Natriumcarbonat-Lösung gekocht werden, ohne daß sie eine Veränderung erleidet; beim Ansäuern mit Essigsäure krystallisiert sie unverändert aus. Auch in 10-proz. Natronlauge kann sie kurze Zeit erhitzt werden, ohne abgebaut zu werden. Bei längerem Erhitzen tritt Gelbfärbung und Geruch nach Ammoniak auf.

Mit Ferrichlorid ist keinerlei Farbreaktion zu beobachten.

Spaltung mit 30-proz. Natronlauge: 2-Propylamino-3-amino-pyridin. 0.5 g Subst. werden in 8 ccm der Lauge gelöst und so lange zum Sieden erhitzt, bis eine ölige Trübung auftritt, wobei viel Ammoniak entweicht. Nach dem Abkühlen wird das Öl in Äther aufgenommen und der Äther verdampft. Der Rückstand besteht aus 2-Propylamino-3-amino-pyridin, das sich an dem charakteristischen Geruch und an der rasche Dunkelfärbung an der Luft kundtut. Die Identität wurde an der Bildung von 9-Propyl-8-aza-flavin[1]) festgestellt. Ausb. 0.2 g (70% d. Th.). Um krystallisieren aus Pentan. Schmp. 57°.

Alloxan-2-methylamino-pyridyl-(3)-imid. 4 g 2-Methylamino-3-amino-pyridin werden in etwa 60 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 8 g Alloxan in wenig Wasser versetzt. Nach einiger Zeit scheidet sich das Kondensationsprodukt in gelben Prismen oder rhombischen Plättchen ab. Die Kondensation kann durch Erwärmen beschleunigt werden. Ausb. 4 g (62% d. Th.).

Zur Analyse wird 3-mal aus Essigsäure umkrystallisiert. Schmp. 233 bis 236° (Zers.).

4.958 mg Subst.: 8.834 mg CO_2, 1.72 mg H_2O. — 2.947 mg Subst.: 0.737 ccm N (22° 745 mm).

$C_{10}H_9O_3N_5$ (247.11). Ber. C 48.56, H 3.67, N 28.34. Gef. C 48.59, H 3.88, N 28.3

Die Kondensation kann auch in Alkohol oder Essigsäure vorgenommen werden.

Das Amid erweist sich stabiler als sein Propylhomologes und kann daher aus Essigsäure beliebig oft umkrystallisiert werden. Durch Basen und Mineralsäuren findet Umlagerung zu dem farblosen Azachinoxalin-Derivat statt. Die relative Stabilität drückt sich besonders im Verhalten gegen wasserfreies Pyridin aus. Während das Propylhomologe sofort umgelagert wird, ist die Umlagerung beim Alloxan-2-methylamino-pyridyl-(3)-imid erst nach stundenlangem Kochen vollständig.

1-Methyl-2-oxo-1.2-dihydro-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3)-ureid.

a) Alloxan-2-methylamino-pyridyl-(3)-imid wird entweder mit 20-proz. Natriumcarbonatlösung kurz aufgekocht oder kurze Zeit in 2-n-Natronlauge stehen gelassen. Durch Ansäuern mit Essigsäure, Abfiltrieren und Umkrystallisieren aus Essigsäure oder wäßrigem Pyridin erhält man die Verbindung in farblosen Nadeln oder Stäbchen. Schmp. 239° (Zers.). Ausb. fast quantitativ.

5.387 mg Subst.: 9.333 mg CO_2, 1.76 mg H_2O. — 1.805 mg Subst.: 0.451 ccm (24°, 743 mm).

$C_{10}H_9O_3N_5$ (247.11). Ber. C 48.56, H 3.67, N 28.34. Gef. C 48.24, H 3.73, N 28.6

b) Wenn man 2-Methylamino-3-amino-pyridin in schwach salzsaurer Lösung mit der äquivalenten Menge Alloxan kondensiert, so krystallisieren nach einiger Zeit schwachgraue Nadeln, die, mehrmals aus Essigsäure und Methanol umkrystallisiert, farblos erhalten werden und bei 235° schmelzen. Die Ausbeute ist nicht groß, weil auch 9-Methyl-8-aza-flavin entsteht. Die Eigenschaften stimmen auf das durch Umlagerung (a) erhaltene Aza-chinoxalin-Derivat.

Die Verbindung ist gegen Natriumcarbonat auch in der Siedehitze unempfindlich. Ebenso kann sie mit konz. Salzsäure einige Zeit ohne Veränderung erhitzt werden. Verd. Lauge greift indessen allmählich an, was sich beim Kochen mit 10-proz. Natronlauge an dem auftretenden Ammoniakgeruch und der Trübung der Lösung bemerkbar macht.

Spaltung durch 30-proz. Natronlauge: 2-Methylamino-3-amino-pyridin. 0.5 g Subst. werden mit 8 ccm der Lauge so lange zum Sieden erhitzt, bis eine ölige Abscheidung erfolgt (intensive Ammoniakentwicklung). Das Öl wird in Äther aufgenommen und der nach dem Abdampfen erhaltene Rückstand (0.2 g = 70%) im Vak. destilliert. Schmp. 83°. Die Identität mit dem 2-Methylamino-3-amino-pyridin erkennt man am Geruch, an der typisch raschen Oxydation an der Luft und vor allem an der Bildung von 9-Methyl-8-aza-flavin bei der Kondensation mit Alloxan in salzsaurer Lösung.

Alloxan-2-amino-pyridyl-(3)-imid.

0.2 g 2.3-Diamino-pyridin, in 15 ccm Wasser gelöst, werden bei gewöhnlicher Temperatur mit 0.5 g Alloxan in 10 ccm Wasser versetzt. Die Lösung färbt sich sofort tiefgelb, und nach kurzer Zeit krystallisiert das Imid in gelben langen Nadeln vom Schmp. 285°. Ausb. 0.40 g (92% d. Th.).

Das Rohprodukt wird unter Kühlung mit 20-proz. Natriumcarbonatlösung versetzt, wobei es sich vorübergehend mit intensiv gelber Farbe löst. Nach wenigen Sekunden scheidet sich das kanariengelbe, schwer lösliche Mononatriumsalz in dichten Flocken ab. Es wird mit Natriumcarbonatlösung und schließlich mit kaltem Wasser gewaschen und bei 80° im Hochvak. getrocknet.

5.625 mg Sbst.: 1.122 mg Rückstand (Veraschen im Platinschiffchen).
$C_9H_6O_3N_5Na$ (255.06). Ber. Na_2CO_3 20.73. Gef. Na_2CO_3 19.95.

Aus dem Natriumsalz wird das Alloxan-2-amino-pyridyl-(3)-imid durch Zerlegen mit Essigsäure und gründliches Waschen mit Wasser in schwach gelben Nadeln erhalten. Schmp. 280—285°.

4.821 mg Sbst.: 8.164 mg CO_2, 1.417 mg H_2O.
$C_9H_7O_3N_5$ (233.06). Ber. C 46.34, H 3.03. Gef. C 46.18, H 3.29.

Durch Umkrystallisieren aus Essigsäure oder Pyridin erhält man ein sehr schwach gelbes Produkt, das zum größten Teil schon umgelagert ist. Beim Erhitzen in Ameisensäure und Versetzen mit Wasser krystallisiert das farblose Isomere bereits rein aus. Auch durch Salzsäure erfolgt die Umlagerung durch kurzes Kochen.

Die Verbindung ist ganz allgemein schwer löslich. Wird in einem Lösungsmittel erhitzt, so erfolgt je nach den Umständen mehr oder minder schnell die Umlagerung zu dem Aza-chinoxalin-Derivat. In wäßrigem Pyridin tritt deutliche Grünfluorescenz auf.

2-Oxy-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3)-ureid.

a) 0.5 g 2.3-Diamino-pyridin werden in 10 ccm Wasser mit verd. Salzsäure gerade neutralisiert und mit der heißen Lösung von 1 g Alloxan in 20 ccm Wasser versetzt. Nach kurzem Kochen krystallisieren schwach graue, beiderseits zugespitzte Nadeln aus, die aus Essigsäure und Pyridin farblos erhalten werden. Ausb. 0.5 g (45% d. Th.). Schmp. 306° (Zers. bei raschem Erhitzen).

4.959 mg Sbst.: 8.451 mg CO_2, 1.460 mg H_2O.

$C_9H_7O_3N_5$ (233.06). Ber. C 46.34, H 3.03. Gef. C 46.48, H 3.29.

b) Alloxan-2-amino-pyridyl-(3)-imid wird in wenig 2-*n*. Natronlauge gelöst und kurz erwärmt. Dabei geht die zunächst tiefgelbe Farbe in Hellgelb über. Nach dem Abkühlen wird mit Essigsäure angesäuert. Die ausgeschiedene farblose Krystallmasse wird aus viel Methanol umkrystallisiert. Ausb. praktisch quantitativ. Schmp. 306°.

5.068 mg Sbst.: 8.571 mg CO_2, 1.525 mg H_2O.

$C_9H_7O_3N_5$. Ber. C 46.34, H 3.03. Gef. C 46.12, H 3.37.

Das 2-Oxy-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3)-ureid ist schwer löslich in Eisessig (auch beim Erhitzen), Pyridin, Wasser, Methanol, Alkohol, Benzol oder Äther. Ein sehr gutes Lösungsmittel ist konz. Ameisensäure, die auch bei gewöhnlicher Temperatur beträchtliche Mengen aufnimmt. Bicarbonat löst sehr schlecht, Natriumcarbonat hingegen ziemlich leicht. Konz. Salzsäure löst farblos; beim Verdünnen krystallisiert die Verbindung unverändert wieder aus. Auch Kochen mit konz. Salzsäure greift nicht an.

Mit Ferrichlorid tritt keine Farbreaktion auf, im Gegensatz zu der beim alkalischen Abbau entstehenden Oxysäure.

Spaltung durch verd. Natronlauge: 2-Oxy-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3). 0.6 g Alloxan-aminopyridyl-imid werden in 15 ccm 4-*n*. Natronlauge gelöst und 5 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit ist die anfangs starke Ammoniakentwicklung fast beendet. Durch Ansäuern mit Essigsäure wird die Oxysäure sofort krystallin abgeschieden. Ausb. 0.25 g (52% d. Th.). Zum Umkrystallisieren eignet sich besonders Eisessig, in welchem sie beim Kochen beträchtlich löslich ist. Sie wird daraus in schwach gelben, kurzen, doppelt abgeschrägten Prismen mit gerader Auslöschung erhalten. Schmp. 235°.

4.928 mg Sbst.: 9.120 mg CO_2, 1.210 mg H_2O. — 2.982 mg Sbst.: 0.579 ccm N (24°, 747 mm).

$C_8H_5O_3N_3$ (191.06). Ber. C 50.25, H 2.64, N 21.99. Gef. C 50.47, H 2.75, N 21.9

Die Verbindung löst sich in Natriumbicarbonat bei gewöhnlicher Temperatur sehr leicht auf, womit ihr Charakter als Carbonsäure hinreichend zum Ausdruck kommt. Die *o*-Stellung der Hydroxyl- zur Carboxylgruppe drückt sich in der tiefroten Farbreaktion mit Ferrichlorid aus. Das entstehende Eisensalz ist schwer löslich und fällt aus der neutralen Lösung beim Stehenlassen über Nacht aus (warzenförmige, am Rand gezähnte Krystalle). Durch Essigsäure wird das Eisensalz in seine Bestandteile zerlegt.

Die Oxysäure ist in Wasser, Methanol und Alkohol wenig, in Benzol und Äther sehr schwer löslich. Gute Lösungsmittel sind Pyridin, Ameisensäure und Eisessig.

Die Verbindung löst sich in konz. Salzsäure farblos, in konz. Schwefelsäure gelb.

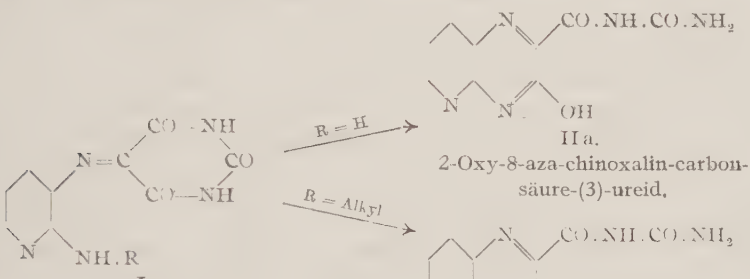
An der Luft findet unter Braunfärbung langsame Oxydation statt.

159. Hermann Rudy und Otto Majer: Zweikernige Kondensationsprodukte aus Alloxan und 2-Anilino-3-amino-pyridin.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 29. März 1939.)

Die Alloxan-imide des 2.3-Diamino-pyridins und 2-Methyl(bzw. 2-Propyl)-amino-3-amino-pyridins unterscheiden sich, wie wir vor kurzem berichteten[1]), von den entsprechenden Verbindungen der Benzolreihe, den Alloxan-2-amino- bzw. -alkylamino)-anilen, vor allem durch ihre geringe Beständigkeit gegenüber Säuren und schwachen Alkalien[2]). Diese äußert sich besonders in der bei den Alloxan-2-amino-anilen unbekannten Neigung zur Umlagerung in isomere Chinoxalinderivate:



I.
Alloxan-[2-amino- (bzw. -alkylamino)-pyridyl-(3)-imid]-(5).

IIa.
2-Oxy-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3)-ureid.

IIb.
1-Alkyl-2-oxo-1.2-dihydro-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3)-ureid.

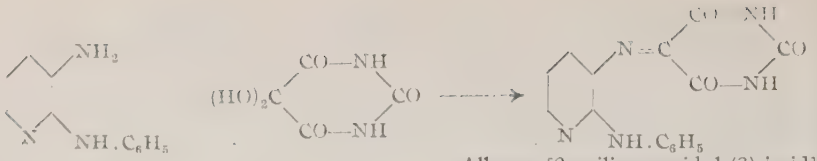
Die Geschwindigkeit dieser Umlagerung ist je nach der Art des Substituenten R verschieden, ohne daß sich allerdings ein einheitlicher Gesichtspunkt ergeben hätte; denn die Alloxan-imide des 2.3-Diamino-pyridins (R = H) und 2-Propylamino-3-amino-pyridins (R = C_3H_7) sind ungefähr gleich empfindlich, während das des 2-Methylamino-3-amino-pyridins (R = CH_3) wesentlich beständiger ist. Diese bemerkenswerten Unterschiede haben uns veranlaßt, die Reihe der Alloxan-pyridyl-imide weiter auszubauen und vor allem auch zu aromatischen Vertretern überzugehen, zumal dabei auch die Möglichkeit gegeben war, zu noch beständigeren Verbindungen zu kommen, als es das Alloxan-2-methylamino-pyridyl-(3)-imid darstellt. Derartige stabilere Vertreter sind aber besonders deshalb erwünscht, weil man dann die beiden Verbindungstypen I und IIb durch eingreifendere Reaktionen kennzeichnen kann, ohne daß dabei die erwähnte Umlagerung stattfindet; denn diese Voraussetzung fehlt auch bei dem verhältnismäßig beständigen Alloxan-2-methylamino-pyridyl-(3)-imid noch weitgehend.

Wir haben als einfachsten aromatischen Vertreter zunächst das Alloxan-2-anilino-pyridyl-(3)-imid dargestellt, das aus den nach O. v. Schickh, A. Binz und A. Schulz[3]) dargestellten 2-Anilino-3-amino-pyridin und Alloxan in essigsaurer Lösung entsteht:

[1]) H. Rudy u. O. Majer, B. **71**, 1323 [1938].

[2]) vergl. auch H. Rudy u. K.-E. Cramer, B. **71**, 1234 [1938]; **72**, 227 [1939].

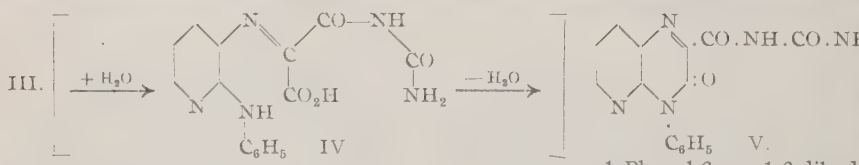
[3]) B. **69**, 2593 [1936].



Alloxan-[2-anilino-pyridyl-(3)-imid]-(5
Schmp. ~~225°~~ 255° (Zers.).

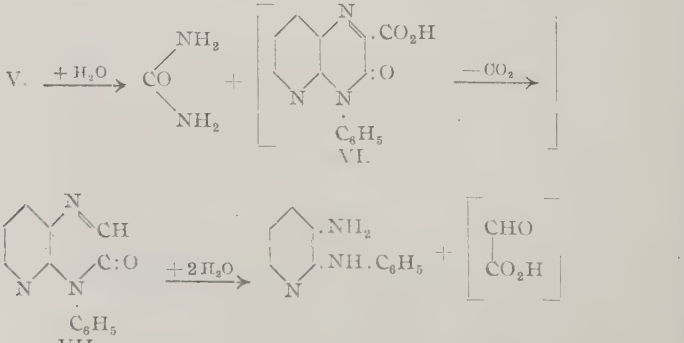
Wie die früher beschriebenen Verbindungen ist auch das Alloxan-anilino-pyridyl-imid gelb (derbe rhombische Krystalle) und fluoresciert vor der Quarzlampe intensiv gelbgrün. In seiner Beständigkeit gegen schwache Alkalien und Säuren steht es merkwürdigerweise zwischen den beiden aliphatischen Vertretern (R = CH_3 und C_3H_7), d. h. es kann bei vorsichtigem Arbeiten aus Eisessig-Wasser, Ameisensäure-Wasser oder Pyridin umkrystallisiert werden, verträgt aber kein längeres Erhitzen, ohne in das isomere Azachinoxalon-carbonsäure-ureid V umgewandelt zu werden. Unsere Hoffnung auf ein stabileres Alloxan-pyridyl-imid hat sich also nicht erfüllt, und es bleibt weiterhin unklar, von welchen Besonderheiten des Substituenten R die Beständigkeit der Alloxan-pyridyl-imide abhängt.

Die Umwandlung des Alloxan-anilino-pyridyl-imids in das farblose Phenyl-azachinoxalon-carbonsäure-ureid V gelingt nach verschiedenen Methoden; die Reindarstellung des Umwandlungsproduktes ist jedoch meist schwierig.



1-Phenyl-2-oxo-1.2-dihydro-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3)-ureid. Schmp. 252° (Zers.)

Das Azachinoxalin-Derivat V ist gegen Mineralsäuren verhältnismäßig beständig, wird aber durch verdünnte Lauge sehr leicht abgebaut. Der Abbau durch Lauge führt über das ziemlich stabile Azachinoxalon VII zum 2-Anilino-3-amino-pyridin, verläuft also grundsätzlich wie beim Methyl- und



1-Phenyl-1.2-dihydro-8-aza-chinoxalon-(2), Schmp. 242°.

Propyl-aza-chinoxalon-carbonsäure-ureid[1]). Bemerkenswerterweise konnten wir die als Zwischenprodukt sehr wahrscheinliche Carbonsäure VI nicht isolieren, da sie anscheinend sehr leicht decarboxyliert[4]).

Das Azachinoxalon VII ist farblos. Im Gegensatz zu dem Imid III und dem Ureid V ist es der Erwartung entsprechend in verd. Lauge unlöslich, bildet aber mit Mineralsäuren leicht lösliche Salze.

Zur Bildungstendenz der Alloxan-pyridyl-imide.

Unsere bisherigen Versuche haben ergeben, daß die Neigung zur Bildung von Alloxan-imiden bei den einzelnen 2.3-Diamino-pyridinen verschieden ist. Sie ist beim 2.3-Diamino-pyridin und 2-Methylamino-3-amino-pyridin so stark, daß die Reaktion schon bei gewöhnlicher Temperatur in wäßriger Lösung stattfindet, was etwa der Bildung der Alloxan-2-amino-anile entspricht. Das Alloxan-propylamino-pyridyl-imid entsteht jedoch nur in essigsaurer Lösung in faßbarer Menge und das nunmehr dargestellte Alloxan-anilino-pyridyl-imid wird erst beim Erhitzen der essigsauren Lösung erhalten. Wesentlich geringer ist die Neigung zur Bildung eines Alloxan-2-cyclohexylamino-pyridyl-(3)-imids; denn wir konnten aus dem 2-Cyclohexylamino-3-amino-pyridin, dessen Darstellung wir in der voranstehenden Mitteil. beschrieben haben, unter den verschiedensten Bedingungen niemals ein Alloxan-imid oder ein Aza-chinoxalon-carbonsäure-ureid erhalten. Über die Ursache dieser Erscheinungen läßt sich noch nichts Bestimmtes aussagen. Räumliche Behinderung ist jedenfalls auszuschließen; denn das 2-Cyclohexylamino-3-amino-pyridin läßt sich andererseits — wie in der vorhergehenden Abhandlung gezeigt wurde — sehr leicht zum Aza-flavin kondensieren.

Frl. cand. chem. E. Deimler danken wir bestens für die Ausführung der Mikro-C,H-Bestimmungen.

Beschreibung der Versuche.

Alloxan-[2-anilino-pyridyl-(3)-imid]-(5).

3 g reines 2-Anilino-3-amino-pyridin werden in möglichst wenig 30-proz. Essigsäure gelöst und heiß mit einer Lösung von 10 g Alloxan in wenig Wasser vereinigt. Das Reaktionsgemisch wird erhitzt, bis gelbe Fällung eintritt. Nach längerem Stehenlassen wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Rohausb. 3.2 g (65% d. Th.)

Zur Analyse wurde mehrmals aus Eisessig und Ameisensäure unter Zusatz von Wasser umkrystallisiert und 2 Stdn. bei 130°/1 mm getrocknet. Kleine gelbe Rhomben. Schmp. 255° [5]) (unter Schwärzung und Aufschäumen).

3.661 mg Sbst.: 7.762 mg CO_2, 1.267 mg H_2O. — 2.284 mg Sbst.: 0.464 ccm N (27°, 732 mm).

$C_{15}H_{11}O_3N_5$ (309.28). Ber. C 58.24, H 3.59, N 22.65. Gef. C 57.83, H 3.87, N 22.26.

Beim Umkrystallisieren aus Eisessig-Wasser darf nur die unbedingt nötige Menge Eisessig verwendet werden, da die Substanz sonst nicht mehr aus-

[4]) vergl. dazu den alkalischen Abbau des Lumi-lactoflavins, bei dem die entsprechende Oxocarbonsäure mit Leichtigkeit gefaßt werden kann; R. Kuhn u. H. Rudy, Angew. Chem. **49**, 6 [1936].

[5]) Alle Schmelzpunkte wurden im Kupferblock mit kurzem Thermometer bestimmt.

krystallisiert. Bessere Löslichkeitsverhältnisse bestehen bei Ameisensäure aus der das Imid auf Zusatz von Wasser leicht auskrystallisiert. Doch darf die ameisensaure Lösung nicht zu stark erwärmt werden, da sonst Umlagerung und Zersetzung eintritt.

Ist das zur Kondensation verwendete Amin unrein, so wird das Rohprodukt in rötlichen Krystallen erhalten und kann nur unter sehr großem Substanzverlust rein dargestellt werden.

Das 2-Anilino-3-amino-pyridyl-imid ist in Wasser, Alkohol und Methanol schwer löslich; in Eisessig ist die Löslichkeit etwas besser, Ameisensäure löst bereits bei gewöhnlicher Temperatur beträchtliche Mengen. Die Krystalle fluorescieren vor der Quarzlampe stark gelb, während die essigsaure Lösung wie die der anderen Alloxan-pyridyl-imide mehr grüne Fluorescenz zeigt. Beim Versetzen mit Natronlauge schlägt die Fluorescenz unter Abschwächung in Blau um.

Durch Diazomethan konnte in Methanol-Äther oder Aceton-Äther keine Methylierung beobachtet werden.

Die Kondensation des 2-Anilino-3-amino-pyridins mit Alloxan erfolgt nur in essigsaurer Lösung, nicht aber in Wasser oder Alkohol.

1-Phenyl-2-oxo-1.2-dihydro-8-aza-chinoxalin-carbonsäure-(3)-ureid.

Zur Umlagerung des Alloxan-2-anilino-pyridyl-imids eignen sich schwache Alkalien ebensogut wie Mineralsäuren, während Essigsäure nur allmählich umlagert.

1) Umlagerung mit Natriumbicarbonat: 500 mg Alloxan-2-anilino-pyridyl-(3)-imid werden in wenig Natriumbicarbonatlösung durch Kochen in Lösung gebracht. Säuert man die gekühlte gelbliche Lösung mit Eisessig leicht an, so scheiden sich nach kurzer Zeit weiße bis gelbliche Krystalle mit schwachem Schimmer nach Rosa ab. Rohausb. 450 mg (90% d. Th.). Umkrystallisieren aus Wasser oder 15-proz. Essigsäure führt zum farblosen Azachinoxalon-carbonsäure-ureid.

2) Umlagerung mit Pyridin: Man erhitzt 2 g des gelben Imids mit 50 ccm wasserhaltigem Pyridin (35 Tle. Pyridin + 15 Tle. Wasser) $1^1/_2$ Std. unter Rückfluß. Nach Einengen der dunklen Lösung auf $^1/_3$ des Volumens versetzt man mit der 3—4-fachen Menge Wasser, stumpft mit ein paar Tropfen Eisessig ab und läßt unter Kühlung stehen. Abscheidung gelblicher Krystalle: 1.5 g (75% d. Th.).

3) Umlagerung mit Schwefelsäure: 300 mg des gelben Alloxan-2-anilino-pyridyl-imids werden mit 10 ccm einer Mischung aus 3 Tln. Eisessig und 2 Tln. konz. Schwefelsäure kurz erwärmt. Nach dem Erkalten und Verdünnen mit Wasser wird genau neutralisiert. Das sich abscheidende Rohprodukt wird aus Wasser umkrystallisiert: 120 mg (40% d. Th.).

Die Umlagerung gelingt auch durch Kochen mit Ameisensäure.

Die Umlagerung durch verd. Lauge ist nicht zu empfehlen, weil dabei gleichzeitig abgebaut wird.

Das nach den beschriebenen Verfahren erhaltene Ureid bildet farblose mikroskopische Quader oder Stäbchen, mitunter auch mikroskopische Nadeln

Zur Analyse wurde sehr häufig aus Pyridin und verd. Essigsäure umkrystallisiert und bei 100°/1 mm getrocknet. Schmp. 252° unter Aufschäumen und Schwärzung (Vorheizen auf 220°).

5.345 mg Sbst.: 11.365 mg CO_2, 1.875 mg H_2O. 1.658 mg Sbst.: 0.332 ccm N (22°, 741 mm).

$C_{15}H_{11}O_3N_5$ (309.28). Ber. C 58.24, H 3.59, N 22.65. Gef. C 57.99, H 3.93, N 22.59.

Das scharf getrocknete Rohprodukt ist hygroskopisch und zwar nehmen 7 mg Sbst. (bei 100° im Vak. getrocknet) an der Luft 0.7 mg Wasser auf. Das analysenreine Produkt ist dagegen nicht hygroskopisch.

Das Ureid ist in Wasser ziemlich schwer, in Alkohol, Methanol, Aceton, Eisessig, Ameisensäure leicht löslich.

Vor der Quarzlampe zeigt es weder in fester noch in gelöster Form irgendwelche Fluorescenz.

Diazomethan in Methanol-Äther oder Aceton-Äther methyliert nicht.

Abbau durch Natronlauge.

1) 1-Phenyl-1.2-dihydro-8-aza-chinoxalon-(2): Man erwärmt 400 mg Alloxan-anilino-pyridyl-imid in 10 ccm $n/_2$-Natronlauge vorsichtig auf 50° (Aufhellung der Farbe). Die nunmehr schwach gelbe Lösung bleibt noch etwa 5 Min. bei 45—50° stehen, dann kühlt man ab und versetzt vorsichtig mit Eisessig, bis das Reaktionsgemisch eben sauer reagiert. Nach 2 Stdn. tritt gelbliche Fällung ein. Ausb. 235 mg Rohprodukt (82% d. Th.).

Die gelbe Verunreinigung haftet sehr fest. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Wasser oder 25-proz. Essigsäure oder durch Sublimation bei 1 mm erhält man das Abbauprodukt jedoch in farblosen, verfilzten Nadeln, manchmal auch in Prismen. Schmp. 245° (gelbe Schmelze ohne Aufschäumen). Zur Analyse wurde mehrmals aus Wasser umkrystallisiert und bei 100°/1 mm getrocknet.

4.842 mg Sbst.: 12.412 mg CO_2, 1.752 mg H_2O. — 2.856 mg Sbst.: 0.471 ccm N (23°, 744 mm).

$C_{13}H_9ON_3$ (223.25). Ber. C 69.95, H 4.06, N 18.82. Gef. C 69.91, H 4.05, N 18.62.

Das Azachinoxalon ist in Wasser, verd. Lauge oder Äther sehr schwer, in Alkohol etwas leichter löslich. Konz. Salzsäure und Schwefelsäure lösen farblos.

Durch kurzes Erwärmen mit 4-*n*. Natronlauge geht es in das 2-Anilino-3-amino-pyridin über.

Nachweis des Harnstoffs: Das Filtrat des Rohprodukts wurde mit dem gleichen Volumen Eisessig und Xanthydrol-Eisessig-Lösung versetzt. Nach einigen Minuten fiel die Xanthydrol-Harnstoff-Verbindung in feinen Kryställchen aus, die bei 255° (Zers.) schmolzen. Mischschmp. 255°.

2) 2-Anilino-3-amino-pyridin: 400 mg Alloxan-2-anilino-pyridyl-(3)-imid werden in 20 ccm 4-*n*. Natronlauge kurz aufgekocht. Nach Aufhellung der gelben Lösung tritt eine weiße Fällung (mit rosa Schimmer) auf. Ausb. 150 mg (63% d. Th.). Die Substanz kann aus Essigsäure mit Ammoniak umgefällt und aus Benzol umkrystallisiert werden. Die reine Substanz krystallisiert in farblosen Nadeln. Schmp. 142°. Misch-Schmp. mit dem synthetischen 2-Anilino-3-amino-pyridin: 142°.

Mit Alloxan in Essigsäure findet wieder Kondensation zum gelben Alloxan-pyridyl-imid (Schmp. 255°) statt.

Versuche zur Umwandlung in Azaflavin.

Alloxan-2-anilino-pyridyl-imid III und Phenyl-aza-chinoxalon-carbonsäure-ureid konnten weder durch Kochen mit wasserfreiem Eisessig und Borsäure, noch mit Ameise säure und Borsäure oder Zinkchlorid bzw. Eisessig-Schwefelsäure unter Zusatz von Bo säure in das 9-Phenyl-8-aza-flavin umgewandelt werden. Ebensowenig führte Schmelz mit Oxalsäure zum Ziel.

Fällungsversuche mit Xanthydrol.

Da Xanthydrol außer Harnstoff auch Ureide in Form definierter Verbindung ausfällt[6]), haben wir auch beim Alloxan-anilino-pyridyl-imid (III) und beim Aza-chin xalon-carbonsäure-ureid (V) entsprechende Versuche angestellt. Diese fielen bei Anwendu verschiedener Versuchsbedingungen stets negativ aus. Benzoylharnstoff, den wir a Modellsubstanz anwandten, gab ebenfalls kein schwerlösliches Xanthydrol-Derivat.

[6]) vergl. R. Fosse u. Mitarbb., C. **1923** III, 1020; **1924** I, 1803, 1932, u. a.

Vorliegende Arbeit wurde ausgeführt vom Oktober 1937 bis März 1939 am Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen, dessen Vorstand, Herrn Professor Dr. R. Pummerer, ich an dieser Stelle meinen ergebensten Dank zum Ausdruck bringen möchte.

Meinem Lehrer, Herrn Dr. H. Rudy, spreche ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die vielseitige Unterstützung meinen herzlichsten Dank aus

Herrn Dr. R. Meister und Fräulein cand. chem. E Deimler danke ich vielmals für die Ausführung der Mikro-C,H-Bestimmungen.

Lebenslauf.

Am 9. Juli 1910 wurde ich als Sohn des jetzigen Major z. V. Maximilian Majer und seiner Ehefrau Margarete geb. Zimmermann, zu Metz-Montigny geboren. Ich besuchte die Volksschule, das Humanistische Gymnasium zu Fürth und das Realgymnasium zu Nürnberg, das ich im März 1931 absolvierte. Danach studierte ich an der Universität Erlangen Chemie und legte in den Jahren 1935 und 1937 die beiden chemischen Verbandsexamina ab.